

## TA-058 の臨床効果および血糖値に対する影響について

伊藤 隆司・山内 文俊・鈴木 康之  
松井美紀夫・北沢 俊一・田村 昌士  
岩手医科大学第三内科

佐藤 信久  
河南病院内科

倉光 宏・守屋 克良・五味 和俊・柴田外志夫  
北上済生会病院内科

新しいペニシリン系抗生剤である TA-058 について臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 起因菌の明らかな症例で、*S. pneumoniae* の2例と *S. saprophyticus* の1例で菌が消失した。*A. calcoaceticus* と *S. aureus* の1例は不明、*S. viridans* の1例は不変、*K. pneumoniae* の1例は患者が死亡したため不明であった。

2) 細菌性肺炎9例に本剤を1回1~2g, 1日2回の投与で、著効2例、有効3例、やや有効2例、無効2例であった。無効のうち1例は後になって肺癌を合併していたことが判明した。髄膜炎の1例に1回2~4g, 1日2回投与し、有効であった。

3) 細菌性肺炎の2例に肝機能障害が発現したが、1例は投与中に、他の1例は投与終了後に、何ら処置することなく回復した。

髄膜炎の1例では、本剤の増量中に肝機能障害が発現したが、減量により回復した。

4) 食事療法のみでコントロール可能であった糖尿病の4例に対して 朝食前に、本剤2g を生理食塩水 20 ml に溶解して one shot で静注し、注射前より注射後2時間まで、本剤の血中濃度、血糖、血清または血漿中のインスリン、グルカゴン、コーチゾールを測定した。本剤の血中濃度は静注後15分で頂値を示し、30分で頂値の1/2となり以後漸減した。血糖などの検査値に対して、本剤の影響は認められなかった。

## はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社の研究室で開発された新しいペニシリン系の抗生剤であり、Fig. 1 のような構造式をもつ。分子式  $C_{21}H_{27}N_5O_7S \cdot 3H_2O$ 、分子量 547.58 で、無色の結晶または結晶性の粉末であり、水にやや溶けにくく、エタノール、クロロホルム、アセトン、エーテルにはほとんど溶けない。この製品は室温でも冷所でも1年間以上安定であるといわれている<sup>1)</sup>。本剤は、好

気性および嫌気性のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルをもち、グラム陰性菌ではとくに *E. coli*, *S. typhi*, *S. flexneri*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* には優れた効果をもつという<sup>2)</sup>。

肺炎を中心とした呼吸器感染症と髄膜炎の1例に本剤を使用する機会を得たので、その結果を報告する。

## 対象と方法

対象患者：対象は38歳より64歳までの男6例(平均55.2歳)と20歳より64歳までの女4例(平均42.5歳)の計10例である。疾患の内訳は、細菌性肺炎9例と髄膜炎1例である。

投与方法：TA-058 の投与は、呼吸器疾患に対しては、重症度に応じて1gまたは2g を生理食塩水または5%ブドウ糖液 100 ml ないし 200 ml に溶解して、約1時間をかけて1日2回点滴静注により、症例によって2日から18日間投与した。髄膜炎の1例に対しては、点滴静

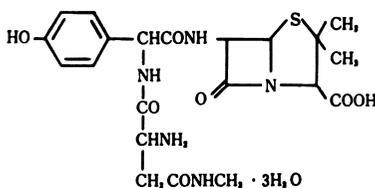


Fig. 1 Chemical structural formula of TA-058

注の方法は呼吸器疾患と変らぬが、2g 2回を7日、3g 2回を1日、4g 2回を3日、1g 2回を1日の順に投与した。

起因菌の検索：呼吸器疾患では喀痰を滅菌した綿棒で十分にぬぐい、transwab tube に移植し、田辺製薬株式会社の研究室に送付し菌の検索を依頼した。髄膜炎では、前記の綿棒に髄液を十分にしみこませ同様の方法で菌の検索を依頼した。起因菌の検索は TA-058 投与前と、投与開始より7日目、14日目（または投与終了時）に行った（Table 1）。

効果判定と副作用のチェック：赤沈値、末梢血液像、血清の生化学的検査およびCRP、寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体価、尿所見、クームス試験、動脈血のガス分析を、本剤の投与前と投与開始より7日目と14日目（または投与終了時）に行い、投与中に異常値が出た症例に関しては、その項目について、できるかぎり投与終了後にも追跡して検索した（Table 2）。

血糖値に対する本剤の影響：糖尿病を合併した髄膜炎の1例に本剤を投与したところ、血糖値の上昇がみられた（Fig. 2）。そこで本剤の血糖値に対する影響をしら

べる目的で、食事療法のみで血糖のコントロールが可能な糖尿病患者、62歳より71歳までの男3例 67歳の女1例について、朝食前に本剤2gを生理食塩水20mlに溶解して、one shotで静注し、投与前、投与後15、30、90、120分の各時点について、TA-058の血中濃度、血糖値、血清または血漿中のインスリン値、コーチゾール

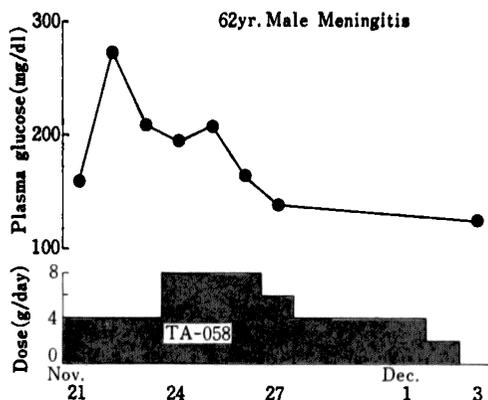


Fig. 2 Course of patient with Meningitis

Table 1 Clinical Result with TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Therapy with TA-058			Causative organisms and bacterial effect	Clinical effect	Side effects
				Daily dose (g×times)	Days	Route			
1	59	M	Bacterial pneumonia	1 × 2	14	D. I.	Unknown	Fair	None
2	30	F	Bacterial pneumonia	1 × 2	14	D. I.	<i>S. pneumoniae</i> → Eradicated	Excellent	None
3	20	F	Bacterial pneumonia	1 × 2	13	D. I.	Unknown	Excellent	None
4	38	M	Bacterial pneumonia	1 × 2	12	D. I.	Unknown	Good	None
5	56	F	Bacterial pneumonia	1 × 2	16	D. I.	<i>A. calcoaceticus</i> → Unknown <i>S. aureus</i> → Unknown	Poor	Disturbance of liver function
6	64	M	Bacterial pneumonia	2 × 2	18	D. I.	<i>S. saprophyticus</i> → Eradicated <i>S. viridans</i> → Unchanged	Fair	None
7	52	M	Bacterial pneumonia	1 × 2	2	D. I.	<i>K. pneumoniae</i> → Unknown	Poor	None
8	56	M	Bacterial pneumonia	2 × 2	14	D. I.	Unknown	Good	Disturbance of liver function
9	64	F	Bacterial pneumonia	1 × 2	14	D. I.	<i>S. pneumoniae</i> → Eradicated	Good	None
10	62	M	Meningitis	2 × 2 3 × 2 4 × 2 1 × 2	7 1 3 1	D. I.	Unknown	Good	Disturbance of liver function

Table 2 Laboratory findings before, during and after treatment with TA-058

Case No.	S-GOT (U/ml)			S-GPT (U/ml)			Al-P (K. A. U/ml)			Total bilirubin (mg/dl)			Direct bilirubin (mg/dl)		
1	20	14	24	16	8	20	5.0	5.3	5.7	0.40	0.40	0.60	0.20	0.20	0.30
2	31	6	12	46	11	7	7.1	6.0	5.0	1.20	0.30	0.20	0.70	0.20	0.10
3	13	20	24	10	14	19	5.0	5.0	4.2	0.31	0.23	0.48	0.17	0.10	0.17
4	8	8	21	6	6	20	5.4	5.1	6.0	0.77		0.77	0.20	—	0.35
5	21	19	61	7	14	58	9.0	9.5	18.1	1.10	0.40	0.40	—	—	—
6	33	22	18	60	37	25	5.5	5.0	5.0	0.60	1.00	1.00	—	—	—
7	118	111		66	52		9.2			4.00	4.00		—	2.50	
8	18	35	27	19	54	41	3.6	5.3	4.6	0.60	0.90	0.70	—	—	—
9	20	16	15	21	11	11	3.7	4.0	4.1	1.10	—	—	—	—	—
10	23	128	37	9	233	53	—	8.5	8.7	—	0.50	0.40	—	0.30	0.20

Case No.	BUN (mg/dl)			S-creatinine (mg/dl)			Electrolyte (mEq/L)								
							Na			K			Cl		
1	15.0	14.7	15.4	1.00	1.00	1.00	142.6	141.8	139.8	4.20	4.30	4.40	100.3	101.9	99.3
2	13.0	9.0	10.9	1.10	0.70	0.70	141.0	144.5	136.3	4.20	4.10	4.30	106.7	105.9	101.5
3	7.2	9.0	10.4	0.70	0.90	0.90	142.0	—	—	3.80	—	—	—	—	—
4	8.6	10.6	12.5	0.46	0.88	0.77	136.2	—	138.9	4.37	—	4.50	108.1	—	102.6
5	17.1	10.2	10.0	0.80	0.80	0.80	141.0	137.0	141.0	4.10	4.80	4.20	101.0	103.0	105.0
6	14.0	11.1	11.5	—	0.62	0.73	141.0	140.0	143.0	4.80	4.50	4.80	97.0	104.0	97.0
7	19.0	21.9		—	1.10		130.6	134.5		4.50	4.10		92.0	95.5	
8	6.8	13.5	18.2	0.73	0.79	—	136.0	140.0	138.0	4.00	4.60	4.90	101.0	99.0	102.0
9	12.1	20.3	14.9	0.74	0.65	0.70	136.0	138.0	139.0	4.60	4.70	4.40	98.0	100.0	104.0
10	19.8	15.0	19.0	—	0.80	0.70	145.1	144.2	141.4	3.50	4.50	3.20		108.7	96.3

値およびグルカゴン値をしらべた。

## 結 果

### (1) 細菌学的効果

細菌性肺炎9例中、喀痰から起因菌と思われる菌が分離されたのは5例であり、それらは、*S. pneumoniae*が2例、*K. pneumoniae*が1例、*A. calcoaceticus*と*S. aureus*が1例、*S. saprophyticus*と*S. viridans*が1例であった。*S. pneumoniae*の2例では菌が消失した。*S. saprophyticus*と*S. viridans*の1例は不変であった。*A. calcoaceticus*と*S. aureus*の1例では本剤を使用開始後、喀痰の喀出がなく不明であった。*K. pneumoniae*の1例は、本剤投与2日目に患者が死亡し、死後に起因菌が*K. pneumoniae*であったことが判明した。起因菌が不明であった4例は、来院前に他剤により治療を受けており、菌が分離されなかったものや、喀痰の喀出がなく、菌の検索ができなかった症例である。

髄膜炎の1例は、来院前に化学療法を受けていたためか、髄液からは菌の分離ができなかった (Table 1)。

### (2) 臨床的効果

細菌性肺炎について、臨床効果の判定は、自覚症状、胸部X線写真、赤沈値、CRP、白血球数などの臨床検査所見の改善度により、著効、有効、やや有効、無効に分けて行った。その結果、肺炎9例中著効が2例、有効3例、やや有効2例、無効2例であった。著効ないし有効と判定されたものは9例中5例(55.6%)であった。無効と判定された2例のうち、1例は重症例であり、起因菌は*K. pneumoniae*であり、投与2日目に死亡した。他の1例は後になって、肺癌と合併していたことが判明した。髄膜炎の1例は、自覚症状、臨床検査所見、髄液所見の改善度により、有効と判定した (Table 1)。

### (3) 副作用

副作用は細菌性肺炎9例中2例に肝機能障害が認められた。この2例では本剤の投与は継続され、投与中止後に回復した。

また、髄膜炎の1例に本剤を1回2g 1日2回の投与を行ったところ病状の改善がみられた。そこで、1回3g 1日2回、1回4g 1日2回と投与量を増したところ肝機能障害が認められた。この症例も本剤の投与中止後肝機能は回復した (Table 1, 2, 3)。

Table 3 Laboratory findings before, during and after treatment with TA-058

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )			Hb (g/dl)			Ht (%)			Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )			WBC (/mm <sup>3</sup> )		
1	400	411	332	11.0	12.6	8.6	35.0	36.6	25.0	—	29.3	17.3	8,000	4,900	5,900
2	458		452	12.0	—	11.7	35.4	—	35.1	12.4	—	33.1	14,600	4,200	4,200
3	421	426	395	11.1	12.6	11.5	36.0	38.0	36.0	—	—	—	6,800	4,100	3,900
4	459	439	487	13.6	12.4	13.3	42.0	40.0	43.0	30.0	39.0	24.0	7,700	5,100	5,500
5	362	334	356	11.0	9.8	10.6	31.0	30.0	31.0	36.3	37.8	36.8	5,300	7,700	6,100
6	424	385	390	13.9	12.9	13.9	43.0	40.0	40.0	41.5	22.8	19.4	7,900	5,300	5,500
7	505	—		16.3	—		48.6	—		6.8	—		5,300	—	
8	387	396	388	13.1	13.2	12.7	40.0	40.0	39.0	36.2	39.0	30.1	9,700	11,100	6,000
9	388	397	381	11.7	11.0	10.9	35.0	34.0	34.0	—	—	—	6,600	2,900	2,360
10	467	409	387	14.9	12.2	11.5	42.0	35.2	33.9	—	15.0	38.5	11,500	9,100	14,900

Case No.	Differential count of WBC (%)										ESR (/hr.)		CRP								
	Neutro.			Lymph.			Mono.		Eosino.		Baso.										
1	—	51.0	77.0	—	37.0	19.0	—	5.0	3.0	—	7.0	1.0	—	0	0	+	—	—			
2	89.0	65.0	46.0	7.0	32.0	50.0	3.0	3.0	3.0	0	0	1.0	0	0	0	53	—	15	6+	+	—
3	72.0	50.0	75.0	16.0	31.0	31.0	2.0	4.0	2.0	1.0	1.0	2.0	0	0	0	128	105	26	3+	2+	—
4	80.0	63.0	57.0	11.0	27.0	29.0	4.0	3.0	5.0	5.0	7.0	9.0	0	0	0	84	15	13	3+	—	—
5	79.0	89.0	78.0	21.0	5.0	18.0	0	0	0	0	6.0	4.0	0	0	0	93	—	132	2+	2+	2+
6	53.0	51.0	45.0	38.0	37.0	51.0	3.0	3.0	0	4.0	9.0	3.0	2	3	1	90	42	11	4+	+	—
7	63.0	—		11.0	—		3.0	—		0	—		0	—		—	—		5+		
8	78.0	75.5	46.0	15.0	17.5	41.0	2.0	3.5	2.0	8.0	7.0	11.0	0	0	2	120	110	20	4+	3+	+
9	76.0	—	47.0	23.0	—	49.0	1.0	—	2.0	0	—	2.0	0	—	0	57	47	35	6+	+	—
10	—	87.0	92.0	—	6.0	4.0	—	5.0	3.0	—	1.0	1.0	—	0	0	65	35	39	6+	3+	3+

## (4) TA-058 と血糖値との関係

## (a) 2g one shot 静注後の TA-058 の血中濃度

TA-058 は静注後 15 分で最高値となり、以後漸減した。静注後、15、30、60、90、120 分における平均値は、それぞれ、 $181.9 \pm 28.8$ 、 $97.4 \pm 21.5$ 、 $95.9 \pm 7.5$ 、 $75.3 \pm 30.4$ 、 $49.3 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$  であり、15 分で頂値となり、30 分では頂値のおよそ 1/2 に低下した (Table 4, Fig. 3)。

## (b) 血糖値

前値より 120 分までの各時点における血糖値の平均は、それぞれ、 $97.0 \pm 15.3$ 、 $98.5 \pm 14.7$ 、 $95.3 \pm 14.0$ 、 $92.3 \pm 12.0$ 、 $92.5 \pm 9.3$ 、 $91.3 \pm 8.7 \text{ mg/dl}$  であり、本剤投与による血糖値の上昇は認められなかった。

## (c) 血清インスリン値

各時点における血清中のインスリン値は、それぞれ、 $15.7 \pm 12.7$ 、 $15.5 \pm 13.0$ 、 $14.8 \pm 13.2$ 、 $15.6 \pm 12.8$ 、 $14.1 \pm 13.5$ 、 $14.4 \pm 12.9 \mu\text{U/ml}$  であった。4 例の糖尿病患者のうち、つい最近までインスリン療法を受けていた症例が 1 例あり、全体の平均インスリン値が高値となったが、本剤によるインスリン分泌への影響はなかった。

## (d) 血清コーチゾール値

各時点における平均血清コーチゾール値はそれぞれ、 $16.0 \pm 4.4$ 、 $14.6 \pm 4.3$ 、 $13.8 \pm 3.8$ 、 $11.2 \pm 3.5$ 、 $10.2 \pm 3.4$ 、 $11.5 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$  であった。コーチゾール値は次

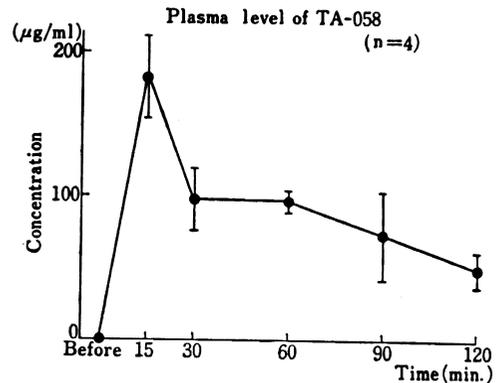


Fig. 3 Plasma level of TA-058 before and after intravenous administration of 2g of TA-058

第に減少する傾向がみられたが、本剤の影響というよりは、日内変動の一部と考えた。

(e) 血清グルカゴン値

各時点における平均グルカゴン値は、それぞれ、70.0 ± 22.9, 60.0 ± 20.0, 56.7 ± 25.2, 56.7 ± 30.6, 53.3 ± 25.7, 63.3 ± 37.9 pg/ml であった。

以上より、本剤は、食事法のみでコントロール可能な糖尿病患者において、血糖値、血清または血漿中のインスリン値、コーチゾール値およびグルカゴン値に対しては、特別の影響を示さないと考えた。

考 按

新ペニシリン系注射剤 TA-058 は好気性および嫌気性のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルをもち、グラム陰性菌、とくに *E. coli*, *S. typhi*, *S. flexneri*, *P. mirabilis* および *H. influenzae* には優れた効果をもつ。反面、*K. pneumoniae* には無効である<sup>1)</sup>。

今回、細菌性肺炎9例と髄膜炎の1例を対象として本剤の臨床応用を行った。そのなかで、起因菌が明らかにされたもののうち、*S. pneumoniae* の2例に対しては、細菌学的に著しい効果を示した。一方、*K. pneumoniae* が分離された症例には全く無効であった。

しかし、本剤は *in vitro* における効果より、*in vivo* における効果が優れており<sup>2)</sup>、臨床面における有用性には期待がもてる。その理由として、本剤の抗菌作用は殺菌的で、菌量の影響を受けにくく、さらに、低濃度でも溶菌が起こるためと考える<sup>3)</sup>。

本剤の副作用の発現率は、他剤に比較して少ない<sup>3)</sup>。しかし、われわれの症例では10例中3例にS-GOT, S-GPTの上昇がみられ、そのうち1例ではAI-Pの上昇もみられた(Table 1, 2)。すなわち、Case 5で、投与終了時にS-GOT, S-GPT, AI-Pが上昇したが、特に処置せずに投与終了後に回復した。Case 8では、投与中にS-GOT, S-GPTの上昇をみたがそのまま投与をつづけ、投与終了時にはS-GOTが改善し、S-GPTは投与中より低値となり、その後、ともに正常化した。Case 10は起因菌不明の髄膜炎の症例であり、1回2gを1日2回投与した際に病状の改善が認められたので、投与量を漸増し、1回4g、1日2回投与したところ、S-GOT, S-GPTの上昇がみられ、1回2g 1日2回投与にしたところ、S-GOT, S-GPTは改善したが、一旦よくなった病状は悪化した。

以上述べた如く、われわれの経験した症例では、全国集計例より、肝機能障害の出現頻度ははるかに高くなっていた。このような副作用の発現は、本剤の有用性を論

Table 4 Serum concentration of TA-058, glucose, insulin, glucagon and cortisol

Cases Time (min.)	TA-058 (μg/ml)				Glucose (mg/dl)				Insulin (μU/ml)				Glucagon (pg/ml)				Cortisol (μg/dl)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
before	—	—	—	—	102	116	89	81	8.5	34.6	8.6	10.9	—	45	75	90	14.6	17.0	21.5	11.0
15	222.0	181.1	155.0	169.3	96	120	88	90	10.6	35.0	8.0	8.5	—	40	60	80	12.0	18.5	18.0	10.0
30	70.1	92.0	107.5	120.1	90	116	90	85	9.5	34.6	7.6	7.6	—	30	60	80	11.0	18.5	15.0	10.5
60	101.8	—	87.5	98.3	89	110	86	84	10.3	34.8	8.3	9.0	—	30	50	90	8.0	—	15.0	10.5
90	116.6	43.6	73.0	67.8	94	105	86	85	9.2	34.2	6.3	6.6	—	25	60	75	7.0	10.0	15.0	8.9
120	55.3	34.4	62.5	45.1	94	102	87	82	10.1	33.6	6.8	6.9	—	20	80	90	12.5	10.0	13.0	10.5

Case A: 71 yr. male, Case B: 62 yr. male, Case C: 70 yr. male, Case D: 67 yr. female

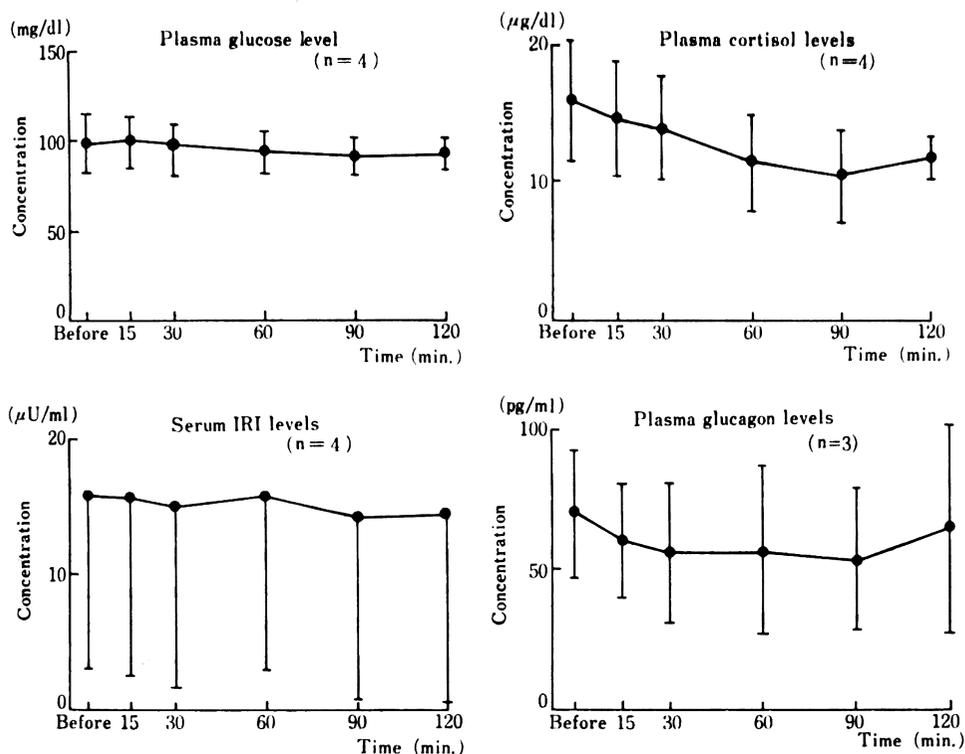


Fig. 4 Changes of plasma glucose, serum insulin, plasma cortisol and plasma glucagon before and after TA-058 administration

ずる場合、非常に重要なことであり、今後症例を追加して、さらに検討する必要がある。

本剤の投与量と臨床効果との関係を比較検討することは難しい。ちなみに、1日2g投与群と1日4g投与群について、全国集計例について比較すると、両群間にあまり差がなく、1日2g投与群の方がわずかに優れていた<sup>3)</sup>。その理由として、より軽い症例に1日2gを投与し、より重い症例に1日4gを投与した例が多かったのではないかと考える。

われわれの経験例のうち、Case 10の髄膜炎の1例についてみると、投与量を増量していた間では、病状の改善がみられ、投与量を減らしてから病状の悪化がみられた。この1例でみるかぎり、本剤のdose responseはあるものと考えてよからう。

本剤の投与方法に関して、静注法と点滴静注法について比較してみると、1日投与量1g, 2g, 3gおよび4gの各群について、投与方法の違いによる差はあまりな

い。しかし、点滴静注法の群が、静注法の群より、各投与量について、わずかに優れた成績を示していた<sup>3)</sup>。したがって、一定以上の血中濃度を一定時間持続させるためと、発疹、悪心、血圧低下などの副作用が発現したときには速かに投与を中止できる点より、点滴静注法が優れていると考える。

いずれ、少数例の経験より、多くを語ることはできないが、本剤は十分期待されうる新製剤ということができよう。

## 文 献

- 1) 田辺製薬株式会社：TA-058の概要
- 2) 第30回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム III，TA-058，1982（東京）
- 3) TA-058研究会（第三回）の記録，まとめ，1982（東京）

## CLINICAL EVALUATION OF TA-058 ON INFECTIOUS DISEASES AND ITS INFLUENCE ON PLASMA GLUCOSE

TAKASHI ITO, FUMITOSHI YAMAUCHI, YASUYUKI SUZUKI,  
MIKIO MATSUI, SHUNICHI KITAZAWA and MASAO TAMURA  
The Third Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical College

NOBUHISA SATO  
The Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

HIROSHI KURAMITSU, KATSURA MORIYA, KAZUTOSHI GOMI and TOSHIO SHIBATA  
The Third Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

(1) TA-058, a new parenteral penicillin antibiotic, was prescribed to 9 patients with bacterial pneumonia and one with bacterial meningitis. TA-058 was administered 1 to 4 gram twice a day by intravenous drip-infusion from 2 to 18 days respectively. Causative organisms isolated before administration of TA-058 were *S. pneumoniae* in 2 cases, *S. aureus*, *S. viridans* and *K. pneumoniae* in each one case and unknown in 4 cases with bacterial pneumonia and in one case with meningitis.

Clinical efficacies of TA-058 were excellent in 2 cases, good in 4 cases including one case with meningitis, fair in 2 cases and poor in 2 cases.

And the case of adverse effects due to TA-058 were not observed but transient elevations of serum transaminase or serum alkaline-phosphatase were noticed in three cases during TA-058 therapy.

(2) The pharmacodynamic effect of TA-058 on plasma glucose was studied.

Two gram of TA-058 with 20 ml of saline was administrated intravenously within 5 minutes to four diabetic patients who were controlled with diet only before breakfast, and serum or plasma levels of TA-058, glucose, insulin, glucagon and cortisol were measured before and after 15, 30, 60, 90 and 120 minutes TA-058 administration.

Serum concentrations of TA-058 were 181.9  $\mu\text{g/ml}$  after 15 minutes TA-058 administration and 49.3  $\mu\text{g/ml}$  after 120 minutes. No remarkable changes were observed before and after TA-058 administration on the concentration of glucose, insulin, glucagon and cortisol.

These results were suggested that TA-058 was considered to be a useful penicillin antibiotic in the treatment of infectious disease.